FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 260

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice EME

Externe des Hôpitaux de Paris

Interne Provisoire des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Né le 4 Septembre 1936, à Paris-14

Présentée et soutenue publiquement le 4 avril 1966

PLACE DE LA FLUPHENAZINE DANS LE TRAITEMENT DES SCHIZOPHRENIES

Président : M. DELAY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice EME

Externe des Hôpitaux de Paris

Interne Provisoire des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Né le 4 Septembre 1936, à Paris-14

Présentée et soutenue publiquement le 4 avril 1966

PLACE DE LA FLUPHENAZINE DANS LE TRAITEMENT DES SCHIZOPHRENIES

Président : M. DELAY, Professeur

UNIV. LEIDEN BIBL.

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* LORTAT-JACOB (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* LEGER (L.) - *Hôtel-Dieu :* PATEL (J.) - *Saint-Antoine :* GOSSET (J.) - *Salpêtrière :* SICARD (A.) - *Tenon :* OLIVIER (Cl.)	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	PADOVANI (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. métab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
— médicales : *Bicêtre :* DEPARIS (M.) - *Broussais :* MILLIEZ (P.) - *Cochin :* BROUET (G.) - *Hôtel-Dieu :* BARIÉTY (M.) - *Lariboisière :* SÈZE (S. de) *Pitié :* DREYFUS (G.) - *Saint-Antoine :* KOURILSKY (R.) - *Saint-Antoine :* BOUDIN (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)

	MM.
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* LACOMME (M.) - *Saint-Antoine :* MERGER (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	BREGEAT (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
— pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
— toxicologique	GAULTIER (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
— urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié)	RAMBERT (P.)
— (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hématologie	ANDRÉ (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); GROSSIORD (A.); LAMBLING (A.); LAUNAY (Cl.); PAYET (M.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).	
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A ANNIE

Pour son expérience pharmacologique et sa collaboration affective.

A NOTRE FILLE

A Monsieur le Professeur Jean DELAY

Professeur de la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Membre de l'Académie Française
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur SCHWEICH

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

La structure psychothérapique et socio-thérapique dont il a su doter son Service a permis de donner une dimension plus large à l'expérimentation d'un neuroleptique.

Avec tous nos remerciements.

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Docteur CENAC-THALY

Monsieur le Docteur CHANES

Monsieur le Docteur JOYEUX

Monsieur le Docteur MIGNOT

Monsieur le Docteur BERTRAND

Madame le Docteur JOYEUX-QUERCY

Médecins des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

Qui nous ont constamment aidé dans l'étude de la psychiatrie.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur JUDET

Monsieur le Professeur AUROUSSEAU

Monsieur le Professeur LESOBRE

Monsieur le Professeur ROSSIER

Monsieur le Professeur GROSSIORD

Monsieur le Professeur SIGWALD

Monsieur le Professeur COSTES

Monsieur le Professeur DEGENNES

Médecins des Hôpitaux de Paris

En remerciement pour leur enseignement.

AU PERSONNEL MEDICAL ET ADMINISTRATIF
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE MAISON-BLANCHE

A LA SURVEILLANTE GENERALE

AUX SURVEILLANTES

AUX INFIRMIERES ET MONITRICES D'ERGOTHERAPIE
DU SERVICE DU DOCTEUR SCHWEICH

Pour leur aide amicale.

A TOUS MES AMIS

LA FLUPHENAZINE *

Elle se définit comme le trifluorométhyl-3 (1-B-hydroxyéthyl-4-pipérazinyl-propyl)-10-phénothiazine, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un neuroleptique phénothiazinique à noyau pipéraziné et fluoré.

Expérimenté à l'Hôpital Psychiatrique de Maison-Blanche dans un service de femmes.

L'expérimentation portera sur 10 cas, étudiés et suivis pendant une période de deux mois à un an.

Au cours de cette étude, nous essaierons d'abord de situer la Fluphénazine dans son contexte historique, chimique et clinique, puis nous rappellerons ses principales caractéristiques physiques et pharmacologiques.

Nous préciserons ensuite les modalités de notre expérimentation et exposerons les observations que nous avons pratiquées sur nos malades soumises au traitement.

Enfin, à l'aide des résultats d'ensemble, nous essaierons de définir quelle nous paraît être la place d'un neuroleptique, tel que la Fluphénazine, dans le traitement des schizophrénies.

(*) Commercialisée en France, en 1962, sous le nom de Moditen, par les Laboratoires SQUIBB.

PRESENTATION ET HISTORIQUE

Au début d'un nouveau travail consacré à un neuroleptique, il paraît nécessaire de souligner la « révolution brutale » qu'a réalisée la chimiothérapie en psychiatrie lors de la découverte de la Chlorpromazine.

Succédait alors pour la première fois à la contrainte chimique des sédatifs et calmants divers une véritable thérapeutique qui, si elle semblait agir essentiellement sur les symptômes, allait du moins bouleverser non seulement l'avenir social des malades, mais aussi l'évolution même de la maladie, et ce fait est particulièrement sensible en ce qui concerne les psychoses chroniques dont non seulement l'évolution et la symptomatologie mais encore l'organisation structurale apparaissent modifiées sous l'influence du traitement.

* *

Depuis 1944, de nombreuses recherches portaient sur les dérivés de la Phénothiazine.

En 1950, CHARPENTIER réalisait la synthèse de la Chlorpromazine.

Mais il faut attendre 1952 pour que DELAY, DENIKER et HARL publient les premiers résultats de malades mentaux traités par la seule Chlorpromazine, et dégagent les principales caractéristiques cliniques de cette action.

Dès lors, de nombreux autres produits, d'abord dérivés des phénothiazines, puis appartenant à d'autres familles chimiques, allaient être mis à l'épreuve avec des succès divers, faisant apparaître la nécessité d'une classification ou plutôt de plusieurs classifications :

— biochimique ;

— neuro-physiologique ;

— clinique.

Pour notre part, nous nous référerons à la classification proposée par DELAY, en 1954, dont la clarté clinique a fait qu'elle fut retenue par la majorité des auteurs.

Il faut distinguer, avec DELAY, trois groupes :

1) Psycholeptiques.

2) Psychodysleptiques.

3) Psychoanaleptiques.

C'est dans le groupe des psycholeptiques que prendront place les neuroleptiques, dont nous rappellerons les critères d'action, tels qu'ils sont définis par DELAY et DENIKER :

— action psycholeptique sans action hypnotique ;
— action inhibitrice à l'égard de l'excitation, de l'agitation, de l'agressivité, réduction des états maniaques ;
— action réductrice vis-à-vis de certaines psychoses aiguës et chroniques, et vis-à-vis des psychoses expérimentales ;
— importance des manifestations psycho-motrices neurologiques et neuro-végétatives ;
— prédominance d'action sur les centres sous-corticaux.

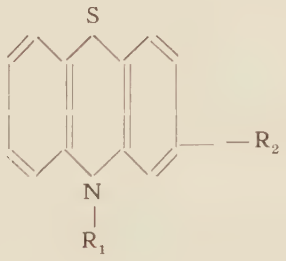
Nous pourrons encore diviser les neuroleptiques en trois catégories chimiques :

1) Dérivés de la Phénothiazine.

2) Dérivés de la Réserpine.

3) Butyrophénones.

Les phénothiazines répondent à la formule générale suivante :

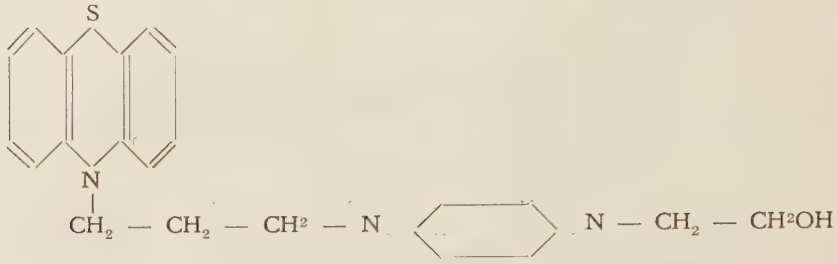


C'est sur un plan chimique, selon les modifications que l'on a fait subir aux radicaux R1 et R2, que COURVOISIER et LAMBERT ont pu proposer une classification à la fois chimique et clinique schématisée en neuroleptiques de gauche et de droite, et dans laquelle la Chlorpromazine occupe le centre.

En fait, sur le plan clinique, cette classification est parfois discutable et le parallélisme chimico-clinique peut être mis en défaut.

La Fluphénazine, quant à elle, se place dans le groupe des neuroleptiques dits « de droite », c'est-à-dire « majeurs et incisifs ».

Elle est pipérazinée et fluorée et sa formule développée est la suivante :



Par rapport à la Trifluopérazine, autre neuroleptique pipéraziné et fluoré, il faut remarquer la longueur plus importante de la chaîne latérale qui devrait augmenter l'activité de ce produit, selon les auteurs américains.

Les premières expérimentations eurent lieu aux Etats-Unis, en 1959, par DARLING, qui l'utilisa à doses faibles en tant que sédatif de l'anxiété.

RETZNIKOFF, un des premiers, l'expérimenta au cours de manifestations psychiatriques majeures, en particulier d'états schizophréniques évoluant depuis plusieurs années.

En Europe, les auteurs italiens RAMBELLI, MONTANARI et CAPPIO utilisent la Fluphénazine dès 1961, mais à doses faibles en tant que sédatifs de l'anxiété et pour lutter contre des manifestations psychosomatiques cardio-vasculaires et digestives.

En France, COIRAUT l'expérimentera en tant que tranquillisant au cours de certains états névrotiques.

GAYRAL l'utilise en 1962 au cours de psychoses pour réduire : agitation, délire et hallucinations, et c'est à partir de cette date que la Fluphénazine pourra en France prétendre à un statut de neuroleptique majeur.

Quant aux traitements ambulatoires, ils restent, dans la majorité des cas, limités à l'administration de faibles doses du fait de l'existence de phénomènes secondaires qui, à partir d'une certaine posologie, réclament une surveillance médicale régulière ; et d'autre part à l'absence de présentations commerciales à dosage fort, gênant l'administration des médicaments.

Par ailleurs, on peut regretter l'absence de forme injectable, par voie parentérale qui permettrait l'extension des indications de la Fluphénazine :

— d'une part, dans le cas de malades « aiguës » refusant toute prise orale de médicaments ;

— et d'autre part, du fait d'une plus grande rapidité d'action en tant que médicament d'urgence.

CARACTERES PHYSIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

I. — PROPRIETES PHYSIQUES

C'est une poudre cristallisée, blanche, inodore, dont le point de fusion se situe entre 238,5 et 239,5°C.

Elle est soluble dans l'eau.

Le pH d'une solution à 2 % est de 2,4.

II. — PHARMACOLOGIE

A) Etudes toxicologiques

1) Toxicité aigue (*d'après le Professeur Mercier*)

La Fluphénazine administrée à doses croissantes provoque chez la souris de l'acinésie, de l'hypotonie, de la catatonie, une diminution des réflexes et une carence léthargique, avec dyspnée, secousses cloniques entraînant la mort qui paraît due à un arrêt respiratoire.

Le rapport entre la DL 50 et la première dose provoquant des troubles du comportement (acinésie et tremblements) est de

$$\frac{89}{02} = 445$$

Le rapport entre la DL 50 et la première dose provoquant de la catatonie est de

$$\frac{89}{15} \# 6$$

2) Toxicité chronique (*d'après les Professeurs Lamarche et Lechat*)

Les rats recevant une dose de 2 mg/kg par voie orale cinq jours par semaine pendant vingt-six semaines présentèrent des modifications transitoires du comportement et du pelage.

Les rats et les chiens recevant une dose de 4 mg/kg présentèrent une diminution de l'activité motrice, un vieillissement précoce et un arrêt de la courbe de poids ; les modifications étant reversibles après arrêt du traitement.

Les numérations globulaires et formules sanguines ne montrèrent pas de modifications significatives. De même, les examens macroscopiques et microscopiques des organes (foie, reins, rate) ne montrèrent pas d'altérations.

B) Etudes pharmacodynamiques

Nous communiquerons ici les points principaux du rapport d'expertise effectuée en 1961 par le Professeur Agrégé Mercier de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille.

1) Détermination de l'action neuroplégique

a) Action exercée sur les réflexes et l'activité motrice spontanée chez la souris (méthode de Hoppe).

b) Action exercée sur l'activité motrice spontanée du rat (méthode de la cage tournante).

c) Action exercée sur les réactions de fuite conditionnée et les réactions émotionnelles sur le rat albinos.

d) Détermination de l'action catatonisante chez le rat.

De ces diverses situations standardisées, il ressort que la Fluphénazine qui diminue l'activité motrice spontanée de la souris et du rat, exerce une action catatonisante, rend les animaux indifférents à des stimuli conditionnés, supprime leurs réactions émotives et potentialise l'activité des hypnotiques et des analgésiques, enfin possède des propriétés neuroplégiques.

2) Détermination de l'activité tranquillisante

Antagoniste à l'égard du syndrome d'hyperactivité psychomotrice et des troubles du comportement provoqués par la morphine chez le rat et la souris, la Fluphénazine influence peu le syndrome psychomoteur appelé « Folie morphinique du chat ».

La Fluphénazine exerce chez la souris une action tranquillisante à des doses quatre fois plus faibles que celles qui diminuent l'activité motrice et les réflexes, et vingt fois plus faibles que les doses catatonisantes.

La marge de sécurité est excellente.

La Fluphénazine manifeste une puissante activité antagoniste de celle de l'amphétamine chez le rat.

En effet, le rapport de DE 50 anti-amphétamine et la dose diminuant de 50 % l'activité motrice chez le même animal est de :

$$\frac{0,5}{0,3} = 1,66$$

Le rapport entre DE et dose catatonisante est de :

$$\frac{4}{0,06} = 66$$

L'activité tranquillisante de la Fluphénazine déterminée chez le rat par l'antagonisme à l'égard de l'amphétamine est donc encore supérieure à celle déterminée chez la souris par l'antagonisme à l'égard de l'agitation morphinique.

Etant donné la nature des centres nerveux dont l'excitation est responsable de l'agitation amphétaminique et de l'agitation morphinique, nous pouvons conclure que la Fluphénazine déprime davantage la FORMATION RÉTICULÉE activatrice ascendante du tronc cérébral que l'hypothalamus postérieur.

3) DÉTERMINATION DES MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES ET RESPIRATOIRES PROVOQUÉES CHEZ LE CHIEN

Le Fluphénazine exerce une action hypotensive surtout manifeste et durable à doses assez fortes (2 à 4 mg/kg). Elle déprime peu la respiration dont la fréquence tend à augmenter pendant la phase d'hypotension ; elle exerce une action tachycardisante modérée.

Pas adrénolytique, elle ne parvient pas, comme la chlorpromazine et l'acépromazine, à provoquer l'adrénaline-inversion et ce, même à fortes doses.

Elle est faiblement sympatholytique et vagolytique ; même à fortes doses, les effets vasculaires de la norédrénaline et de l'acétylcholine sont diminués mais non supprimés.

Les variations des conséquences pressives de l'excitation du bout central du pneumogastrique et de l'occlusion des carotides sont parallèles à celles de l'injection de noradrénaline.

La comparaison des effets presseurs de la stimulation du nerf spanchnique et des injections intraveineuses des médiateurs (adrénaline, noradrénaline) montre que la Fluphénazine est dépourvue de propriétés ganglioplégiques.

4) Action exercée par la Fluphénazine sur les activités électro-encéphalographiques spontanées et les activités réticulaires et corticales

a) Sur les activités électroencéphalographiques spontanées, la Fluphénazine est une substance synchronisant l'électrogénèse corticale par dépression du système activateur réticulaire, cette dépression n'aboutissant pas à un blocage total.

b) Elle ne diminue pas l'excitabilité corticale et n'exerce pas d'action convulsivante.

5) Action exercée par la Fluphénazine sur les hypertensions algiques consécutives a la stimulation réticulaire post-épileptique ou provoquées par injection d'adrénaline

Dans l'ensemble, sur le lapin non anesthésié, l'action adrénolytique est plus importante que l'action noradrénolytique, mais nous n'aboutissons pas à une suppression totale et moins encore à une inversion des effets hypertenseurs.

La suppression des hypertensions algiques réticulaires et post-épileptiques est davantage la conséquence d'une action dépressive centrale (dépression du centre vaso-moteur, des centres orthosympathiques hypothalamiques) que le résultat de l'action adrénosympatholytique périphérique.

En effet, l'hypertension algique est nettement diminuée dans des cas où l'action hypertensive de l'adrénaline et de la noradrénaline est peu modifiée et même augmentée.

6) Action protectrice vis-a-vis des vomissements provoqués par l'apomorphine chez le singe

La Fluphénazine exerce une action antiémétique puisqu'elle réduit de 50 % le nombre des vomissements à la dose très faible du microg/kg.

III. — CONCLUSIONS GENERALES

La Fluphénazine est une substance de toxicité moyenne, douée de propriétés neuroplégiques et tranquillisantes.

Les doses auxquelles ces propriétés se sont révélées lors des différents tests sont très inférieures à la DL 50, ce qui confère à cette substance des index de sécurité élevés.

La Fluphénazine synchronise l'électrogénèse corticale par dépression du système activateur réticulaire.

Elle modifie peu l'excitabilité corticale.

Nous assisterons, en ce qui concerne cette substance, à une dissociation entre certains effets neuroplégiques et tranquillisants (diminution de l'activité motrice, action déconditionnante, action catatonisante, potentialisatrice et antiémétique) et l'action adréno-sympapholytique et hypotensive qui est peu marquée.

L'action sédative de cette substance est un peu plus marquée que son action catatonique, mais son action maximum s'observe comme antagoniste de l'amphétamine et de l'apomorphine.

D'autre part, on a pu démontrer à la Clinique des Maladies Mentales à Paris que, si la toxicité aiguë de la Fluphénazine était une à deux fois supérieure à celle de la Chlorpromazine, des résultats analogues étaient obtenus avec des doses moins importantes, ce qui implique un élargissement des marges de sécurité.

En conclusion, DELAY, LEYRIE et CONTE ont pu écrire :

> « Ces recherches nous ont permis de conclure que la Fluphénazine présentait les qualités habituellement reconnues aux neuroleptiques majeurs et était susceptible de réaliser en clinique les manifestations neurologiques secondaires propres à cette classe de psychotropes. »

MODALITES DE L'EXPERIMENTATION

Notre expérimentation de la Fluphénazine porte sur des malades hospitalisées depuis des temps variables en hôpital psychiatrique, dans deux types de services : fermé et ouvert, les mêmes malades ayant, d'ailleurs, pu être transférées de l'un à l'autre au cours de l'évolution de la maladie.

Nous avons fait porter notre travail exclusivement sur des schizophrènes, quelles que soient l'ancienneté de leurs troubles et l'ancienneté de leur hospitalisation.

Comme nous le verrons tout au long des observations rapportées, nous nous sommes attachés surtout à mettre en évidence le rôle restructurant et l'amélioration du comportement permettant une action psychothérapique et sociathérapique.

Certaines des malades choisies sont récentes et « vierges » de toutes thérapeutiques ; d'autres ont des années d'hospitalisation derrière elle et de multiples thérapeutiques psychiatriques ont été utilisées avec plus ou moins de succès. Les critères d'activité de la Fluphénazine dans des cas aussi différents ne peuvent donc pas être appréciés de la même manière.

Le niveau intellectuel des malades est variable. Dans l'ensemble, il s'agit de malades n'ayant pas dépassé le niveau du certificat d'études primaires. Leur insertion socio-professionnelle est médiocre.

Enfin, l'originalité de cette expérimentation réside dans le fait que nous avons uniquement choisi des schizophènes paranoïdes et que, dans la plupart des cas, ces malades avaient déjà subi sans succès de multiples thérapeutiques.

La surveillance des malades a été quotidienne (tension artérielle, comportement à l'intérieur des pavillons et lors d'activités extérieures), assurée par le personnel infirmier. Un bilan de l'état psychique proprement dit étant pratiqué chaque semaine par un médecin.

La surveillance électroencéphalographique et sanguine n'a pas été effectuée de manière systématique, étant donné les multiples observations rapportant l'innocuité quasi totale de la Fluphénazine utilisée à doses usuelles.

La posologie efficace a été située entre 200 et 300 mg ; les doses départ étant de l'ordre de 50 mg. Dans certains cas, les doses d'entretien ont pu être réduites dans des proportions considérables.

Enfin, la prescription des correcteurs fut quasi systématique, du moins pour les phénomènes extra-pyramidaux ; c'est la Trihexyphénidyle qui fut employée à la dose de 10 à 15 mg.

Pour la correction des manifestations hypotensives, nous nous sommes adressés à la Phénylephédrine à des doses très variables situées entre 30 et 400 gouttes.

Enfin, il faut souligner que, même lorsque la Fluphénazine fut le seul médicament utilisé, les malades ont pu bénéficier de tout l'arsenal socio-thérapeutique du service, qu'il s'agisse des activités ergothérapiques proprement dites, pratiquées dans les ateliers :

— dessin et peinture ;
— modelage, poterie et céramique ;
— couture, tricot et broderie ;

ou qu'il s'agisse d'autres activités :

— réunions de malades,
— excursions, achats dans les magasins ;
— théâtre ;
— fêtes et bals auxquels ont participé les malades d'autres services.

D'autre part, un abord psychothérapique individuel des malades fut tenté chaque fois que cela fut jugé possible.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

• OBS. N° 1 : *Lal... Jea...,* soixante et un ans — Entrée le 3 décembre 1965.

Certificat de vingt-quatre heures

Idées délirantes floues et mal systématisées chez une schizophrène ancienne. Mécanisme interprétatif et hallucinatoire. Thèmes politiques, sexuels et de persécution. Ces troubles semblent évoluer depuis le mois de mars 1965. Discours logorrhéiques flous. Etat de subexcitation psychique.

Lors de son entrée, la malade est particulièrement sthénique et extériorise un vaste délire de persécution auquel participent ses voisins, sa famille, les médecins, etc. Il est pratiquement impossible de fixer l'attention de la malade sur un autre sujet que son délire.

Dès son entrée, est entrepris un traitement par la Fluphénazine aux doses de 100, puis 200, puis 300 mg par jour.

Traitement associé :

— Butyrophénone ..... 15 mg
— Trihéxyphémidyle ..... 10 mg

Après une semaine environ, on note une amélioration du comportement : la malade est beaucoup moins sthénique, reste délirante mais n'extériorise plus son délire spontanément.

La malade commence à s'intégrer au groupe, se charge d'une petite activité au sein du pavillon, s'occupe de ses vêtements personnels.

Après un mois et demi de traitement, on peut noter une amélioration importante avec une critique partielle du délire et une critique quasi totale des troubles du comportement auxquels celui-ci avait donné lieu.

L'état de la malade va alors s'améliorer progressivement jusqu'à une critique quasi totale du délire et une sortie rapide peut ainsi être envisagée.

Pas d'incidents à signaler au cours du traitement.

— *En conclusion :* Amélioration rapide d'un état délirant hallucinatoire. L'association d'une butyrophénone à la Fluphénazine semble avoir permis d'avoir une action conjointe sur les éléments délirants et sur les troubles du comportement qui en résultaient.

• OBS. N° 2 : *Pie... Nar...*, trente-six ans — Entrée le 8 novembre 1962.

Certificat de vingt-quatre heures

Schizophrénie d'évolution ancienne. Aboulie. Apragmatisme complet. Oppositionnisme. Réticences. Sourires immotivés.

Il s'agit d'une malade d'origine cambodgienne, suivie depuis 1958 à la Salpêtrière.

Née en Indochine, elle vient en France à l'âge de neuf mois. Ses résultats scolaires sont satisfaisants dans l'enfance, puis deviennent de moins en moins brillants de la sixième à la première. Sa scolarité se termine par un échec au baccalauréat.

La première consultation a lieu en 1958 où l'on parle d'épisode dépressif atypique.

En 1962, naissance de deux jumeaux d'un ami qui l'abandonne aussitôt.

Peu de temps après l'accouchement, aggravation des troubles qui prennent un caractère franchement psychotique, aboutissant à un tableau d'hébéphrénie.

Les traitements entrepris (cure de Sakel, sismothérapie, neuroleptiques divers) n'apportèrent aucune amélioration ; l'apragmatisme reste total, le contact est nul.

Début de traitement par la Fluphénazine en décembre 1964, aux doses de 50, puis 100, 150 mg.

Traitement associé :

- Thiodérazine ..... 400 mg
- Trihéxyphénidyle ..... 15 mg

Après un mois de traitement, on note une amélioration du comportement avec possibilité d'un certain dialogue ; diminution de la réticence. La malade commence à s'occuper un peu dans le pavillon.

Au cours des mois suivants, la malade se stabilise. Son adaptation à la vie en collectivité est satisfaisante ; elle fréquente régulièrement les ateliers d'ergothérapie. Mais subsiste une indifférence et une perte de contact avec le réel ne permettant pas une vie autonome.

Examens de contrôle après un an de traitement :

— N.F. normale ;

— E.E.G. : pas de modification par rapport au tracé antérieur légèrement perturbé.

Pas d'incidents à signaler au cours du traitement.

— *En conclusion :* Amélioration du comportement ayant permis un début de resocialisation, mais insuffisant pour envisager une sortie définitive.

• OBS. N° 3 : *Kym... Rac...*, quarante-deux ans — Entrée le 18 décembre 1963.

Certificat de vingt-quatre heures

Schizophrénie remontant à une dizaine d'années, ayant débuté par une psychose puerpérale à la naissance de son deuxième enfant. Hospitalisée à la suite d'une tentative de suicide. Elocution très lente, presque inaudible, réponses à côté, pensée floue, barrages, sourires stéréotypés, parasitisme mimique. Hallucinations auditives certaines. Anxiété. Impression de transformation corporelle assez vague.

Lors de son arrivée, on note un apragmatisme absolu. La malade très négligée dans sa tenue reste couchée sur son lit ou sur un banc. Elle manifeste un désintérêt total pour l'entourage.

Après un an d'hospitalisation et de traitements par divers neuroleptiques, on ne note guère de modification dans son état.

Début du traitement par la Fluphénazine en février 1965, aux doses de 100, puis 200, puis 300 mg.

Traitement associé :

— Chlorpromazine ..... 300 mg
— Trihéxyphénidyle ..... 15 mg

Après un mois de traitement, la malade commence à s'occuper un peu, s'intéresse à la vie du pavillon.

Mais on note par ailleurs une recrudescence des crises d'agitation qui nécessitent une augmentation de la posologie de la chlorpromazine.

Après un recul d'un an de traitement, on constate une amélioration globale du comportement, entrecoupée de rechutes de quelques jours ; persistance des manifestations psycho-sensorielles. La malade a pu bénéficier de deux permissions de longue durée (un mois).

Examens de contrôle après un an de traitement :

— N.F. normale ;
— E.E.G. : pas de modification par rapport au tracé antérieur légèrement perturbé.

Pas d'incidents à signaler au cours du traitement.

— *En conclusion :* Amélioration du comportement ayant permis à la malade de bénéficier de permissions dans sa famille.

Pas de modification dans l'évolution de la maladie.

• OBS. N° 4 : *Fer... Den...*, trente-trois ans — Entrée le 9 septembre 1954.

Certificat de vingt-quatre heures

Syndrome hébéphrénique greffé sur un fond mental pauvre. Contacts superficiels. Inactivité. Incurie. Notion de réactions agressives en milieu familial.

Cette malade, hospitalisée à l'âge de vingt-cinq ans, présentait déjà un vécu pathologique :

— scolarité très médiocre ; pas de C.E.P. ;
— possibilité d'apprentissage rudimentaire (lessive, un peu de couture) ;
— comportement « bizarre », a toujours recherché la solitude.

L'hospitalisation a lieu à l'occasion d'une bouffée délirante, avec vive agitation.

Les traitements entrepris (cure de Sakel, neuroleptiques à doses fortes) n'apportèrent que peu d'amélioration. Persistent des périodes d'excitation psycho-motrice alternant avec des périodes d'apragmatisme absolu et incurie.

Début du traitement par la Fluphénazine en novembre 1965, aux doses 200, puis 250, puis 300 mg.

Traitement associé :
— Lévopromazine ..... 250 mg
— Trihéxyphénidyle ..... 15 mg

Les premières semaines de traitement ne paraissent apporter aucune modification, mais après un recul de quatre mois, on peut noter la disparition des phases d'agitation qui étaient coutumières chez cette malade, ainsi que la possibilité d'occupations de bas niveau.

Examens de contrôle après quatre mois de traitement :
— N.F. normale ;
— E.E.G. : pas de modification par rapport aux enregistrements précédents.

Pas d'incidents à signaler au cours du traitement.

— *En conclusion :* Très légère amélioration du comportement, mais les résultats restent médiocres du fait du niveau intellectuel de la malade qui se situe à la limite de la débilité et d'un entourage familial inexistant.

• OBS. N° 5 : *Fre... Jos...,* vingt-huit ans — Entrée du 28 mars 1964.

Certificat de vingt-quatre heures

Schizophrénie à forme surtout hébéphrénique chez une malade de niveau intellectuel fruste. Troubles légers du cours de la pensée. Forte tendance à l'isolement pour se livrer à une activité de phantasmes à thèmes érotique et mégalomaniaque. Affirmation récente de ces troubles du comportement avec agressivité dirigée contre sa famille. Possibilité d'un syndrome d'automatisme mental.

Ce syndrome hébéphrénique évolue depuis l'âge de dix-neuf ans. Très ambivalente vis-à-vis de sa mère. Manifestations d'allure hystérique (grandes crises avec oculogyrie). Apragmatisme total. Hallucinations toujours aussi importantes.

Traitement entrepris :
— dérivés de la Phénothiazine ;
— Butyrophénones.

Aucune modification du comportement n'est observée.

Début du traitement par la Fluphénazine en mars 1965, aux doses de 100, puis 200, puis 300 mg.

Traitement associé :

— Lévopromazine ..... 300 mg

— Trihéxyphénidyle ..... 15 mg

Aucune amélioration du comportement n'est observée. Persistent des phases de stupeur et d'agitation nécessitant l'administration d'urgence de neuroleptiques par voie parentérale.

Examens de contrôle après un an de traitement :

— N.F. normale ;

— E.E.G. : tracé altéré dans son ensemble, sans modification notable par rapport à ceux pratiqués avant traitement.

Incidents : crises d'oculogyrie, mais qui existaient déjà avant l'administration de Fluphénazine.

— *En conclusion :* Pas d'incidents graves. Aucune amélioration notable.

• OBS. N° 6 : *Bav... Mon...,* vingt-neuf ans — Entrée le 25 mars 1964.

Certificat de vingt-quatre heures.

Syndrome schizophrénique évoluant depuis plusieurs années et ayant débuté par un état dépressif atypique. A déjà été internée à quatre reprises. Troubles du comportement avec agressivité vis-à-vis de l'entourage. Anxiété latente. Mauvais contact. Réticences multiples. Repli autistique. Apragmatisme.

Lors de son entrée, la malade apparaît comme semi-mutique, impulsive, apparemment indifférente à sa nouvelle hospitalisation.

Traitement entrepris :

— dérivés de la phénothiazine ;

— Butyrophénones.

Après un an et demi de traitement, la malade commence à parler un peu : réponses brèves sans composante émotionnelle. Elle apparaît comme moins impulsive, mais reste toujours aussi apragmatique.

Début du traitement par la Fluphénazine en novembre 1965, aux doses de 100, puis 200, puis 300 mg.

Traitement associé :

— Lévopromazine ..... 200 mg

— Trihéxyphénidyle ..... 15 mg

Après un mois de traitement, on constate un changement dans le comportement de la malade qui extériorise une forte charge anxieuse (pleurs fréquents).

Puis progressivement, elle commence à s'intéresser à la vie du pavillon, participe de manière assez irrégulière aux activités de groupe, fréquente l'atelier de couture.

Par ailleurs, elle reste très autistique avec des périodes d'anxiété, nécessitant l'administration supplémentaire de Procalmadiol par voie parentérale.

Examens de contrôle après quatre mois de traitement :
— N.F. normale ;
— E.E.G. : n'a pas été pratiqué.

Incidents : aspect un peu figé ne cédant que partiellement aux antiparkinsoniens de synthèse.

— *En conclusion :* Amélioration du comportement et des rapports sociaux, sans modification de l'évolution propre de la maladie.

• OBS. N° 7 : *Vas... Yve...,* quarante-huit ans — Entrée le 20 août 1965.

Certificat de vingt-quatre heures

Syndrome schizophrénique évoluant depuis 1945 et ayant nécessité plusieurs internements. Actuellement, état d'excitation confuso-maniaque avec logorrhée et agitation. Hallucinations auditives probables. Incontinence sphinctérienne. Comitialité ancienne.

Lors de l'hospitalisation, le tableau est dominé par l'état d'excitation psychomotrice avec impulsions et gros troubles de l'attention. Le discours est diffluent. Il existe une note discordante très marquée.

Après une semaine d'un traitement par Chlorpromazine et Butyrophénone, l'état d'agitation est certes contrôlé, mais la malade reste abattue, prostrée, apragmatique.

La Chlorpromazine est alors remplacée progressivement par la Fluphénazine pour atteindre la dose de 200 mg.

On observe rapidement une modification du comportement et, après une courte rechute de l'état d'agitation, la reprise de certaines activités, une conduite mieux adaptée, une meilleure insertion dans le cadre du pavillon.

L'évolution sera coupée par deux rechutes de l'état d'agitation qui nécessiteront l'adjonction de Chlorpromazine par voie parentérale.

Cependant, l'état de la malade va bientôt lui permettre de participer activement au groupe d'ergothérapie et de bénéficier de permissions de plusieurs jours dans sa famille.

La sortie définitive peut être envisagée dans des délais assez rapides, bien que persiste une certaine activité hallucinatoire qui est, d'ailleurs, partiellement critiquée.

Comme il s'agissait d'une comitiale connue, le traitement anti-épileptique suivi à l'extérieur a été poursuivi sans modification. Il n'a pas été constaté de crises.

Les enregistrements E.E.G. sont comparables avant et après six mois de traitement.

— *En conclusion :* Amélioration nette du comportement et resocialisation progressive. Peu d'action sur l'activité hallucinatoire. Aucun incident d'allure épileptique bien qu'il s'agisse d'une comitiale avérée.

• OBS. N° 8 : *Sch... Cél...*, vingt-sept ans — Entrée le 30 octobre 1965.

Certificat de vingt-quatre heures

Troubles du comportement graves, d'allure hystérique ayant déjà nécessité de multiples hospitalisations au cours desquelles la malade a déjà subi électrochocs et cure de Sakel. Gros conflits conjugaux. Eléments interprétatifs à la limite du délire. Discours peu cohérent. Mauvaise adaptation au réel. Contacts très superficiels. Vécu d'allure schizophrénique.

Les troubles remontent à l'âge de dix-huit ans et, au cours de l'évolution, les hospitalisations deviennent de plus en plus longues et rapprochées.

Par ailleurs, existe une situation familiale très conflictuelle : relations sado-masochistes entre les deux époux, la malade étant incapable de prendre une décision.

Lors de l'hospitalisation, est entrepris un traitement par la Chlorpromazine à la dose de 200 mg par jour devant un comportement d'allure maniaque, avec agressivité et passage à l'acte vis-à-vis du personnel.

Après une semaine, aucune modification n'est enregistrée. On décide alors de traiter la malade par la Fluphénazine aux doses de 100, puis 200, puis 300 mg.

Traitement associé :

— Phényléphédrine

— Trihéxyphénidyle ..... 15 mg

En quelques jours, on note une amélioration très nette du comportement. La malade ne profère plus de menaces, commence à parler aux infirmières, s'intègre très rapidement au groupe d'ergothérapie du service.

Possibilité d'entretiens thérapeutiques au cours desquels la malade envisage sa situation et son avenir de manière de plus en plus pragmatique.

La Fluphénazine est alors diminuée progressivement et la malade peut sortir le 24 janvier 1966, soit après un séjour hospitalier de moins de trois mois.

Elle reprend son activité professionnelle qu'elle avait dû abandonner plusieurs mois avant son entrée dans le service. Il lui est alors prescrit un traitement d'entretien de 50 mg de Fluphénazine par jour.

Incidents : manifestations extra-pyramidales au début du traitement, malgré l'adjonction systématique d'un antiparkinsonien, qui cèderont spontanément au bout d'une quinzaine de jours.

Il n'a pas été pratiqué de contrôle E.E.G.

— *En conclusion :* Amélioration très nette et très rapide des troubles ayant permis un abord psychothérapique de la malade et une réadaptation socio-professionnelle précoce.

• OBS. N° 9 : *Med... Jac...,* vingt-cinq ans — Entrée le 29 décembre 1965.

Certificat de vingt-quatre heures

Psychose schizophrénique. Apragmatisme et incurie coexistant avec un état de subexcitation d'allure maniaque. Ambivalences. Discours diffluent. Sentiment de transformation corporelle. Gros problèmes familiaux centrés sur une relation mère-fille très pathologique. Possibilité de phénomènes hallucinatoires.

Il s'agit d'une malade ayant cessé toute activité depuis six à sept mois et qui vivait recluse dans sa chambre, « protégée » par une « mère de schizophrène » caricaturale.

Le comportement de la malade est caractérisé à son entrée par l'alternance de phases d'excitation d'allure maniaque et de phases de prostration.

Le contact est très difficile à établir, la malade ne sortant de son état quasi-stuporeux que pour manifester une agitation psycho-motrice désordonnée.

La malade est traitée dès son entrée par la Fluphénazine à doses croissantes atteignant 300 mg.

On note d'emblée des signes d'intolérance : facies figé, roue dentée nécessitant l'adjonction de Trihéxyphénidyle à la dose de 15 mg.

Surtout une hypotension orthostatique qui cèdera seulement à des doses importantes de Phényléphédrine et qui gênera le traitement dans les premiers jours.

Une amélioration des symptômes tels que prostration, apragmatisme, incurie, etc. est constatée très rapidement, mais la persistance d'un état d'agitation important va nécessiter l'administration de Chlorpromazine par voie parentérale. Celle-ci pourra être interrompue après quinze jours.

La malade s'est alors nettement améliorée, verbalise les conflits qui l'opposent à sa mère, apporte des éléments nouveaux à sa biographie.

Ses relations avec le personnel et les autres malades se normalisent bien qu'elle ne participe pas encore aux activités communes.

Après un mois et demi de traitement, le comportement de la malade n'est plus guère troublé que par les visites de sa mère. Des entretiens psychothérapiques réguliers semblent progresser.

— *En conclusion :* Amélioration rapide permettant le départ en permission de la malade dans sa famille, malgré des conditions psychologiques particulièrement défavorables. Une resocialisation et une réintégration professionnelle rapides peuvent être envisagées.

• OBS. N° 10 : *Abd... Our...,* vingt ans — Entrée le 29 janvier janvier 1966

Certificat de vingt-quatre heures

Etat dépressif atypique chez une jeune fille de vingt ans. Exprime l'idée obsédante qu'elle ne peut se marier. Allègue un prurit génital apparu il y a

deux mois. Tentative impulsive de suicide signalée. Inertie psycho-motrice. Tendance au télescopage de l'imaginaire et du réel. Structure schizophrénique sous-jacente.

Lors de l'arrivée de la malade dans le service, le contact est très difficile à établir : semi-mutisme, ne parle que pour exprimer des thèmes délirants, flous et mal systématisés. Refus d'aliments. Apragmatisme complet.

De sa biographie, on peut retenir une scolarité normale jusqu'à l'âge de dix-sept ans témoignant d'un niveau intellectuel satisfaisant, l'absence de troubles psychiatriques graves dans l'enfance.

On entreprend un traitement par la Lévopromazine par voie parentérale pendant quelques jours. On assiste alors à une aggravation du tableau posant des problèmes somatiques sur un plan hydro-électrolytique.

Un traitement par la Fluphénazine est alors entrepris aux doses de 100, puis 200, puis 300 mg par jour.

Au cours des premiers jours, on n'observe pas de modification du tableau clinique, si ce n'est l'apparition d'une hypotension artérielle nécessitant un traitement correcteur par la Phényléphédrine.

Après une semaine de traitement, la malade accepte de manger spontanément alors que jusque-là elle devait être « maternée » sans cesse par une infirmière. Progressivement, elle commence à parler et à s'occuper en faisant un peu de tricot.

Cette amélioration ne sera pas immédiatement stable et on observera quelques rechutes au cours des semaines qui suivent, mais qui n'atteindront jamais le degré de gravité constaté à l'entrée.

Avec un recul de deux mois et demi, on peut constater un début de resocialisation, une reprise d'activité peu importante encore mais régulière. Le contact s'est amélioré, permettant un abord psychothérapique. Néanmoins, il est encore trop tôt pour envisager la poursuite du traitement en dehors de l'hôpital psychiatrique.

— *En conclusion :* Amélioration rapide du comportement chez une jeune hébéphrène, mais le recul n'est pas encore suffisant pour pouvoir prononcer un pronostic d'avenir.

RESULTATS D'ENSEMBLE

Malgré la catégorie particulière de malades que nous avons sélectionnées, puisqu'il s'agit uniquement de schizophrènes, nous avons utilisé les critères usuels d'appréciation des résultats.

Nous pourrons distinguer :

— les résultats fortement positifs (+++) dans lesquels une transformation importante et durable du tableau clinique a été constatée, débouchant sur une possibilité de réadaptation à une vie extra-hospitalière ;

— les résultats moyennement positifs (++) où le progrès a été très notable, mais limité soit à quelques symptômes, soit dans le temps ;

— les résultats faiblement positifs (+) où on n'a pu que constater une légère amélioration ;

— les résultats nuls (0) où aucune modification n'a été constatée, qu'il s'agisse d'un premier essai thérapeutique, ou qu'il s'agisse de la substitution de la Fluphénazine à un autre neuroleptique ;

— enfin, les résultats négatifs (—) correspondent à une aggravation du tableau clinique sous l'influence du traitement.

On comprendra la difficulté d'interprétation de ces résultats compte tenu :

— d'une part, de la nécessité d'adjoindre fréquemment un autre médicament à la Fluphénazine, du moins au début du traitement ;

— d'autre part, du fait qu'un certain nombre de nos malades avaient déjà fait l'objet de nombreuses thérapeutiques qui, dans certains cas, ont pu laisser des séquelles.

TABLEAU GÉNÉRAL

Obs. N°s	Types P* ou H*	Ages	Durée d'évolution	Neuroleptique associé	Résultats
1	P	61	30 ans	Butyrophénone	+++
2	H	56	8 ans	Thiodérazine	+
3	H	42	10 ans	Chlorpromazine	0
4	H	33	8 ans	Lévopromazine	+
5	H	28	9 ans	Lévopromazine	0
6	H	29	7 ans	Lévopromazine	+
7	P	48	20 ans	Chlorpromazine	++
8	P	27	9 ans	Chlorpromazine	+++
9	P	25	7 mois	Chlorpromazine	+++
10	H	20	2 mois	—	++

(*) P = Paranoïde — H = Hébéphrénie

EXPOSE DES RESULTATS GLOBAUX

Du tableau précédent, nous pouvons déjà tirer quelques conclusions :

Les résultats fortement positifs (+++) sont de l'ordre de 30 %.

Quant aux résultats, qui peuvent être qualifiés de positifs, c'est-à-dire dans les cas où la Fluphénazine a paru être plus efficace qu'un autre neuroleptique, ils s'élèvent à 80 %.

De tels chiffres paraissent particulièrement favorables envisagés dans leur globalité, mais pour mieux comprendre leur signification, il est nécessaire de les fragmenter, bien que le groupe de malades que nous avons étudiés soit assez restreint.

DISCUSSION DES RESULTATS

Dans l'échantillonnage de malades que nous avons choisi, nous pourrons distinguer deux types :

— des schizophrènes paranoïdes correspondant aux *observations n^os 1, 7, 8, 9 ;*

— des schizophrénies de type hébéphrénique correspondant aux *observations n^os 2, 3, 4, 5, 6, 10.*

On peut remarquer d'emblée que les 3 cas où nous avons pu parler de très bons résultats correspondent à la catégorie des schizophrénies paranoïdes. Dans la quatrième observation de ce type, les résultats du traitement, pour être moins favorables, restent malgré tout assez satisfaisants.

Au contraire, dans le cas des schizophrénies de type hébéphrénique, nous rencontrons les deux seules observations où l'action du médicament a pu être considérée comme nulle (*obs. n^os 3* et *5*).

Une observation où l'amélioration semble assez convaincante, mais il s'agit de la malade la plus récente du groupe et pour laquelle nous avons le moins de recul (*obs. n° 10*).

Trois observations où la Fluphénazine a paru avoir une action favorable, mais de manière très partielle ou très limitée dans le temps.

ASSOCIATIONS A D'AUTRES MEDICAMENTS

Dans presque toutes nos observations, la Fluphénazine fut associée à un autre neuroleptique. Cette association fut pratiquée dans des buts différents, suivant les cas.

— Dans 4 cas, il parut indispensable d'adjoindre un traitement par la Chlorpromazine, parfois même par voie parentérale, pour lutter contre des états d'agitation dus soit à l'action désinhibitrice de la Fluphénazine, soit à la suppression du traitement antérieurement institué. Il faut remarquer à ce propos que les doses de Chlorpromazine purent toujours être diminuées et parfois supprimées, après quelques semaines de traitement.

— Dans 2 cas, l'administration de Fluphénazine a paru provoquer chez les malades des décharges anxieuses qu'il a fallu contrôler par la prescription de Lévopromazine.

— Enfin, dans un cas, où les manifestations hallucinatoires étaient particulièrement importantes, le traitement par la Fluphénazine seule n'a pas suffi à faire disparaître les phénomènes psycho-sensoriels, et l'adjonction de Butyrophénones fut seule capable d'agir sur ce symptôme.

Ainsi, une nette différence peut être constatée selon qu'il s'agit de schizophrénie à forme paranoïde ou hébéphrénique, et c'est dans le cas de schizophrénie paranoïde que l'on peut trouver les indications majeures de la Fluphénazine.

ANALYSE DES RESULTATS

• Selon le type de schizophrénie

Nous avons déjà vu que la Fluphénazine paraît être particulièrement intéressante dans le cas de schizophrénie paranoïde.

• Selon l'age de la maladie

Le début des troubles, ou du moins de leur diagnostic, est très variable selon les malades. La durée d'évolution s'échelonne entre trente ans et deux mois.

Il est très difficile de faire apparaître un parallélisme entre l'ancienneté des troubles et les résultats thérapeutiques, puisque 2 des cas traités avec succès ont une évolution, l'un de trente ans, l'autre de sept mois. Néanmoins, il est intéressant de remarquer que le cas d'hébéphrénie qui s'est montré le plus influencé par la Fluphénazine n'évoluait que depuis deux mois environ.

Il semble plus important de constater que les résultats sont d'autant plus rapides et plus brillants que l'épisode actuel a été traité plus tôt.

• Quant a l'age des malades

Il s'échelonne entre soixante et un ans et vingt ans, et l'examen des observations ne fait pas apparaître de différences significatives dans les résultats.

EFFETS SECONDAIRES

Des réactions secondaires très discrètes se sont fréquemment manifestées en début de traitement, avant que les doses définitives ne soient atteintes, et ont cédé spontanément.

Des manifestations extra-pyramidales légères essentiellement à type de tremblement se sont manifestées dans quelques cas. L'augmentation des doses de produits correcteurs systématiquement prescrits a toujours suffi à faire rétrocéder ces troubles dans des limites compatibles avec la poursuite du traitement.

Dans un seul cas, nous avons pu constater des manifestations extra-pyramidales paroxystiques (crises oculogyres), mais cette malade avait déjà présenté les mêmes troubles lors de traitements par d'autres neuroleptiques.

Des manifestations hypotensives ont été fréquemment constatées. En général, elles ont bien réagi aux analeptiques circulatoires, à l'exception de deux cas où des phénomènes d'hypotension orthostatiques réagissant mal aux correcteurs nous ont obligé à laisser ces malades en position de décubitus, alors qu'il paraissait pourtant peu souhaitable d'entretenir leur clinophilie.

Quant à d'éventuelles perturbations électro-encéphalographiques, nous n'en avons pas constatées, et l'administration de Fluphénazine à une comitiale de longue date n'a pas modifié son tracé ; il n'y a pas eu lieu de remanier le traitement anti-épileptique.

Nous n'avons pas observé de surcharge pondérale significative au cours du traitement.

CONCLUSIONS

Au terme de cette expérimentation portant uniquement sur des malades atteintes de schizophrénie chez lesquelles étaient parallèlement entreprises une action psychothérapique et sociothérapique, on peut retenir les points suivants :

La Fluphénazine apparaît, en se référant à la classification de DELAY, comme un médicament psychotrope possédant des propriétés psycholeptiques du type de celles des neuroleptiques majeurs.

Elle peut être rangée, selon la classification de LAMBERT, dans le groupe des neuroleptiques incisifs.

L'utilisation d'une posologie rapidement croissante permet de diminuer, dans des proportions importantes, la survenue d'incidents signalés dans la littérature.

La tolérance fut bonne et, lorsque apparurent des phénomènes secondaires, ceux-ci cédèrent toujours à l'administration de produits correcteurs à des doses usuelles.

Dans le cadre des schizophrénies, l'action de la Fluphénazine semble extrêmement intéressante, surtout dans le cas de formes paranoïdes où son action nous a toujours paru bénéfique à des degrés plus ou moins importants.

Dans les formes hébéphréniques, les résultats furent moins constants et, dans ces cas, la Fluphénazine paraît agir surtout par son action désinhibitrice. Les modifications les plus fréquentes et les plus nettes étant l'amélioration du contact, que celui-ci soit envisagé vis-à-vis du thérapeute ou vis-à-vis des autres malades.

Cette action « resocialisante » de la Fluphénazine apparaît comme particulièrement intéressante dans la schizophrénie, et ceci quelle que soit la durée d'évolution de la maladie, car elle permet une action psychothérapique et sociothérapique conjointes, ainsi que dans certains cas une réadaptation socio-professinonelle rapide et la poursuite du traitement de manière ambulatoire sous surveillance médicale.

Un point doit encore être souligné parallèlement à cet effet désinhibiteur particulièrement net de la Fluphénazine, c'est la nécessité

fréquente de l'adjonction d'un autre neuroleptique sédatif, du moins en début de traitement, pour lutter contre des manifestations d'agitation ou d'angoisse.

Enfin, il faut remarquer que dans la plupart des cas, la Fluphénazine a permis une amélioration supplémentaire chez des malades pour qui toutes les thérapeutiques ou presque avaient été essayées.

En conclusion, la Fluphénazine apparaît comme un neuroleptique majeur dont les qualités les plus intéressantes semblent être ses propriétés désinhibitrices et sa rapidité d'action. Son emploi ne pose en général que peu de problèmes et les quelques manifestations secondaires qui peuvent apparaître sont aisément contrôlées par l'administration de produits correcteurs habituellement utilisés avec la plupart des neuroleptiques.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DELAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ANGLADE et coll. — L'action du 7044 RP dans les états d'excitation. (*Intervention au LV^e Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française.*)

BALVET. — Les comportements de passivité au cours de la chimiothérapie des psychoses. (*Journée de Thérapeutique Psychiatrique,* 23 mai 1959 ; N° spécial du *Journal de Médecine de Lyon,* 1959.)

BARUK et LAUNAY (J.). — Données expérimentales, clinique et thérapeutique sur les dérivés de la Phénothiazine. (*Concours Médical,* 16 août 1960.)

BOISSIER (J.R.) et coll. — Action pharmacologique d'un nouveau neuroleptique phénothiazinique : la Thioridazine. (*Thérapie,* 1959.)

BORENSTEIN et coll. — Contribution à l'étude des syndromes extra-pyramidaux secondaires ou neuroleptiques. (*A.M.P.,* février 1962.)

BRISSET (Ch.) et BIDARD (M.). — Chimiothérapie en psychiatrie. (*E.M.C.,* « Psychiatrie », 1962.)

CAPPIO (M.). — Premiers résultats cliniques sur l'utilisation de la Fluphénazine. (*Minerva Medica,* 12 décembre 1961.)

COIRAULT (R.). — Etude analytique de faits cliniques sur la Fluphénazine. (Paris, 1961.)

CRÉMIEUX, PACHE, FUMAROLI, DANJARD. — Effets de la Fluphénazine en thérapeutique psychiatrique. (Mai 1963.)

DELAY, DENIKER, GREEN et MORDRET (Mlle). — Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques. (*P.M.,* 2 novembre 1957.)

DELAY et DENIKER. — Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie : les nouveaux médicaments psychotropes. (Masson, 1961.)

DELAY, DENIKER, LEYRIE et CONTE. — Intérêt de l'utilisation de la Fluphénazine dans le traitement des états schizophréniques. (*A.M.P.*, 1963.)

EY, BERNARD et BRISSET. — Manuel de psychiatrie, 2e éd. (1963).

FOUKS et coll. — Rapport sur l'essai clinique du Moditen en thérapeutique psychiatrique (1961).

— Communication au Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française (Lausanne, septembre 1965).

GAYRAL et coll. — Indications thérapeutiques de la Fluphénazine. (*A.M.P.*, 1963.)

GAYRAL. — Rapport d'expertise clinique de la Trifluméthazine hydrochloride (Fluphénazine Squibb) ou Moditen (1961).

GUSTLER et GLASER. — Contribution à l'étude clinique de la Fluphénazine en thérapeutique psychiatrique. (*Société Moreau de Tours*, séance du 28 mai 1962.)

HAUMONTE et coll. — Etude clinique de schizophrènes chroniques traités par la Fluphénazine. Réflexions méthodologiques. Recherche d'une approche psychothérapique. (*Communication au Congrès de Lausanne*, septembre 1965.)

HASARD, CHEYMOL, LÉVY (J.), BOISSIER et LECHAT. — Manuel de pharmacologie (Masson, 1963).

HAZERAD. — Les rapports sociaux à l'hôpital psychiatrique, leur intérêt psychothérapeutique. (*Thèse*, Bordeaux, 1956.)

LAMBERT et REVOL. — Classification psycho-pharmacologique et clinique des différents neuroleptiques. Indications thérapeutiques générales dans les psychoses. (*P.M.*, 24 septembre 1960.)

LAMBERT. — Essai du Moditen à doses fortes chez des malades mentaux hospitalisés en milieu psychiatrique.

MATHEY (Mme), GRIZAUD (Mme), GRIZAUD et LELIÈVRE. — Intérêt de l'emploi de la Fluphénazine dans le traitement des schizophrénies anciennes et des troubles caractériels des épileptiques.

MERCIER. — Rapport d'expertise toxicologique et pharmacodynamique concernant le produit Trifluméthazine hydrochloride (Fluphénazine Squibb) dénommée Moditen. (*Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie*, Marseille, 1961.)

Puech, Robin, Bonnafous, Prévost et Deprez. — Problèmes de l'expérience thérapeutique. Les difficultés d'appréciation de la valeur objective d'un médicament. (*L'Encéphale,* 1964, n° 5.)

Retznikoff. — The use of Fluphénazine (Prolizin) in rehabilitation of chronics, schizophrenics patients. (*Journal of Psychiatry,* novembre 1960.)

Schnetzler, Lamand et Cassassuce (Mlle). — Association systématique de la Fluphénazine et de la Thiodérazine : à propos de 87 observations. (*Symposium de Psychiatrie Squibb,* octobre 1963.)

Sigwald, Bouttier et Courvoisier (Mme). — Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques. (*Revue Neurologique,* 1959, t. 100, n° 6.)

Sivadon. — Les activités de groupe à l'hôpital psychiatrique. (*A.M.P.,* 1947.)

Thuillier. — La neuro-psycho-pharmacologie. Perspectives expérimentales et intérêt clinique. (*Concours Médical,* 5 janvier 1963.)

TABLE DES MATIÈRES

La Fluphénazine 13

Présentation et historique 14

Caractères physiques et pharmacologiques 17
— *Propriétés physiques* 17
— *Pharmacologie* 17
— *Conclusions générales* 21

Modalités de l'expérimentation 22

Observations personnelles 24

Résultats d'ensemble 33

Exposé des résultats globaux 35

Discussion des résultats 36

Associations à d'autres médicaments 37

Analyse des résultats 38

Effets secondaires 39

Conclusions 41

Bibliographie 43

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]